

• 综 述 •

小胶质细胞代谢重编程在缺血性脑卒中中的作用

黄文 濮蓓 张勇刚 熊晓星

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0589-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.016

缺血性脑卒中是神经系统损伤最常见的原因之一。脑缺血后脑组织损伤引起各种复杂的生理病理反应,其中小胶质细胞扮演重要的角色。缺血缺氧环境可以激活静息状态的小胶质细胞,使其活化为各种表型的小胶质细胞。最经典的分为 M1 和 M2 表型,M1 表型促进炎症并加重神经死亡,M2 表型抑制炎症并促进神经修复。除此之外,随着单细胞测序技术的广泛使用和发展,还发现了具有特定功能的小胶质细胞,例如促进吞噬作用、调节代谢过程和促进髓鞘合成等功能的小胶质细胞。因为小胶质细胞具有灵活多变的能量代谢,通过代谢状态的改变来适应缺血后的环境,调节免疫过程,从而影响缺血性脑卒中的结局。本研究就小胶质细胞糖、脂质和氨基酸的代谢重编程对缺血性脑卒中的影响进行综述。

缺血性脑卒中(Ischemia stroke, IS)又称脑梗死(Cerebral infarction, CI),是因大脑动脉血栓形成或血栓栓塞,使其狭窄或闭塞,致使脑组织缺血缺氧引起的脑组织损伤。当前,脑卒中作为全球第二大致残和死亡原因,每年造成 550 万人死亡^[1]。大脑对能量供应的变化非常敏感,因此能量代谢的微小变化也会影响缺血性脑卒中的发生和发展。小胶质细胞作为免疫细胞,主要位于中枢神经系统,是防止中枢神经系统损伤的第一道防线^[2]。随着单细胞测序技术的广泛应用,发现在缺血性脑卒中后具有各种功能的小胶质细胞的表型。缺血性脑卒中后除了通过传统二分法分类的 M1/M2 表型的小胶质细胞,还有具有其他功能的小胶质细胞通过不同的能量代谢过程来影响缺血性脑卒中后的走向。

1 小胶质细胞的来源、作用和缺血性脑卒中后的变化

在中枢神经系统中小胶质细胞占神经胶质细胞的 5%~12%^[3]。在胚胎期小胶质细胞来源于哺乳动物的卵黄囊^[4]。在血脑屏障形成之后驻留于脑组织中,具有免疫监视、抗原提呈和清除病原体功能^[5-6]。在发育和成熟过程中小胶质细胞还通过突触修剪对神经元的发育起着重要作用,并且为维持髓鞘完整性和髓鞘再生提供营养支持^[7]。随着流式细胞技术和单细胞 RNA 测序(Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术的应用发现,在小胶质细胞衰老过程

中小胶质细胞呈现出更多的促炎特征^[8-9]。

在静息态下小胶质细胞具有高度运动过程的分支结构,这些过程主动地感知并维持小胶质细胞周围区域内的稳态条件^[10]。缺血性脑卒中后静息态小胶质细胞会被迅速动员到损伤部位,因脑血流量减少和能量匮乏而发生相应的形态变化^[11]。缺血性脑卒中急性期梗死周围区域可以观察到小胶质细胞细胞体增大、分支变短,还可观察到罕见分支的变形虫小胶质细胞,而在缺血核心区域附近可观察到具有高度活化细胞特征的圆形小胶质细胞^[12]。其中变形虫小胶质细胞的形态学特征是细胞分支完全缩回和细胞体肿胀的过程,而圆形小胶质细胞形态类似巨噬细胞,是最活跃的小胶质细胞,这些形态的快速转变使这些细胞能够迁移到受伤部位、吞噬有害碎片和入侵的病原体^[10,13]。

2 缺血性脑卒中后小胶质细胞极化和相关表型

缺血性脑卒中后活化后的小胶质细胞根据生物学功能及其分泌的相关细胞因子分为“经典型”(M1 型)小胶质细胞和“交替激活型”(M2 型)小胶质细胞^[14]。M1 型小胶质细胞具有促炎作用,其在脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、坏死细胞、微生物、细菌碎片和干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)的作用下可产生促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-12(Interleukin-12, IL-12)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)等]及趋化因子(如单核细胞趋化蛋白 1),其还可产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS),从而诱导强烈的炎症反应,最终通过 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)的毒性效应来增强 NMDA 受体介导的神经毒性^[15];相反, M2 型小胶质细胞在 IL-4、IL-13 和 IL-10 的作用下不仅可产生抗炎细胞因子,还释放生长因子(如胰岛素样生长因子 1、神经生长因子、血管内皮生长因子)以及神经营养因子(包括脑源性神经生长因子和胶质细胞源性神经营养因子)等,从而通过清除细胞碎片、减轻局部炎症反应以及释放大量营养因子来促进脑组织修复^[16]。

然而,随着单细胞测序技术的广泛应用,上述的简单的二分法分类方法已渐渐不适用于脑缺血后小胶质细胞多种多样、错综复杂和不断演变的表型^[17]。有研究通过单细胞测序技术绘制了缺血性脑卒中后小鼠模型的细胞群图,确定了缺血性脑卒中后五种不同亚型小胶质细胞的不同分化情况及相应的功能^[18]。也有研究通过 scRNA-seq 技术发现了

基金项目:国家自然科学基金(82371346、82171336)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科[黄文 濮蓓 张勇刚 熊晓星(通信作者)]

三种与缺血性脑卒中相关的小胶质细胞:增殖标志物细胞周期调节蛋白-67⁺ (Marker of proliferation Ki-67⁺, MKI67⁺), 胆固醇 25-羟化酶⁺ (Cholesterol 25-hydroxylase⁺, CH25H⁺)和类寡核苷酸合成酶(Oligoadenylate synthetase-like⁺, OASL⁺)小胶质细胞亚群,其中增殖的MKI67⁺小胶质细胞亚群可以分化为具有神经保护作用的CH25H⁺小胶质细胞亚群和促炎相关的OASL⁺小胶质细胞亚群^[19]。另有研究通过单细胞转录谱分析发现一种大部分(但不完全)来源于驻留的小胶质细胞的特异性脑卒中相关表型,命名为脑卒中相关髓系细胞(Stroke-associated myeloid cells, SAMC),这种表型可能具有吞噬富含脂质的组织碎片来调节脑卒中的预后^[20]。通过单细胞测序更细化小胶质细胞表型的分类,从而更精确地调控小胶质细胞,为更好地治疗缺血性脑卒中铺平道路。

尽管小胶质细胞的二分法分类最近受到了挑战,但这种分类在脑生理学中的意义在过去十年中仍然受到广泛关注^[21,17]。

3 缺血性脑卒中后小胶质细胞糖代谢重编程对极化的影响

在静息状态下小胶质细胞需要大量的能量来维持自身平衡,主要的能量来源是葡萄糖,首先通过糖酵解途径分解成丙酮酸,进入线粒体通过三羧酸循环(Tricarboxylic acid cycle, TCA)利用氧化磷酸化(Oxidative phosphorylation, OXPHOS),最终产生三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)。活化的小胶质细胞因分化表型的不同而产生不同的代谢过程。

3.1 小胶质细胞糖代谢重编程对 M1 表型的影响

缺血性脑卒中后小胶质细胞内部会积累转录因子缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)激活糖酵解基因,促进糖酵解过程使细胞适应缺氧环境^[22]。此时细胞膜上的葡萄糖转运蛋白1(Glucose transporter1, GLUT1)的表达增加,使更多的葡萄糖参与糖酵解过程^[23]。此外,参与糖酵解过程的酶[己糖激酶2(Hexokinase2, HK2)和6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸3(6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphate3, PFKBP3)]的表达增加,促进糖酵解^[24-25]。通过对比 OXPHOS 和糖酵解的供能情况,发现糖酵解产生 ATP 的效率远远低于 OXPHOS,产能模式从 OXPHOS 转化为糖酵解虽然损失了产能效率,但糖酵解可以在 M1 型活化的小胶质细胞中更快地产生 ATP,来满足急性炎症反应期细胞在短期内对能量的大量需求,并产生细胞因子和 ROS^[26-27]。由于糖酵解过程增多,产生大量的乳酸,使 pH 值降低,进而激活磷酸戊糖途径(Pentose phosphate pathway, PPP)以产生必要的还原型辅酶 II (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),通过 iNOS 从精氨酸中产生一氧化氮(Nitric oxide, NO)^[28]。NO 除了具有杀死微生物的活性外,还能亚硝基化电子传递链(Electron transport chain, ETC)的复合物 II 和 IV,抑制它们的活性,这一过程会导致 M1 型小胶质细胞中 ATP 生成减少,并导致线粒体重新利用复合物 I 通过 ETC

的反向电子传递(Reverse electron transport, RET)生成线粒体 ROS(Mitochondrial ROS, mtROS),其利于转录因子缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)稳定, HIF-1 α 会驱动 IL-1 β 等促炎介质的产生^[29]。由于 NO 抑制了琥珀酸脱氢酶(复合体 II)和异柠檬酸脱氢酶的表达,因此改造后的线粒体三羧酸循环(Tricarboxylic acid cycle, TCA)受到抑制,导致柠檬酸盐、琥珀酸盐和衣康酸盐的积聚,这些代谢物可能和小胶质细胞的活化和炎症反应有关^[30-31]。磷酸甘油酸激酶 1(Phosphoglycerate kinase 1, PGK1)是一种必需的酶,在有氧糖酵解途径中催化 ATP 的形成^[32]。有研究发现,在缺血缺氧环境中组蛋白乙酰基转移酶 p300 通过组蛋白 3 的 27 位赖氨酸(Lysine 27 residue of histone H3, H3K27)乙酰化来促进 PGK1 的表达,从而调节糖酵解,使小胶质细胞向 M1 表型极化^[33]。有研究发现,枯楼桂枝汤使脑缺血半球的葡萄糖摄取得到恢复,并且能显著降低 M1 型小胶质细胞的标志物^[34]。这些研究表明调控小胶质细胞糖代谢过程中的关键代谢节点,可以改善缺血性脑卒中后的炎症反应。

3.2 小胶质细胞糖代谢重编程对 M2 表型的影响

由 IL-4 诱导的 M2 型小胶质细胞显示出更多的氧化代谢特征,维持高水平的 TCA 循环和 OXPHOS^[30]。有研究发现,抗炎因子 IL-4 激活小胶质细胞/巨噬细胞不会对糖酵解产生影响,但会增加氧化磷酸化和三磷酸腺苷的产生^[24]。这项研究表明在抗炎阶段小胶质细胞继续通过氧化磷酸化产生能量,而不会增强糖酵解途径。

4 脂质代谢对缺血性脑卒中后小胶质细胞的影响

小胶质细胞的脂质代谢的变化是影响缺血性脑卒中结局的重要过程。在缺血性脑卒中后由于小胶质细胞的糖酵解途径增强,产生乳酸的同时,还可激活磷酸戊糖途径^[35]。糖酵解和磷酸戊糖途径是合成细胞增殖过程中必须脂质的重要途径^[36-37]。

脂滴是发挥重要免疫代谢调节功能的小型脂肪储存细胞器^[38]。在缺血性脑卒中后炎症环境和小胶质细胞的吞噬作用,有利于脂滴的合成。有研究发现,在大脑中动脉短暂性闭塞小鼠模型中在缺血4 d后开始累积脂滴^[39]。有研究通过单细胞测序鉴定了一组大部分来源于小胶质细胞,表达髓鞘吞噬功能、溶酶体高活性和上调脂质代谢基因的脑卒中相关髓系细胞(Stroke-associated myeloid cells, SAMC)^[20]。因此,小胶质细胞的脂滴经常与提示脂噬的溶酶体接触,这是自噬的一种形式,也是消耗脂滴中储存的脂质的机制之一^[39-40]。通过激活细胞质中的脂肪酶或脂噬作用,促进从脂滴中释放的脂肪酸,并通过线粒体 OXPHOS 的 β 氧化作用消耗,从而被小胶质细胞利用。脂质在线粒体的 β 氧化可能促进小胶质细胞向抗炎表型极化^[41]。然而,可能因为自噬通量不足或缺陷导致吞噬功能受损,使脂滴在细胞质中累积,最终可能将小胶质细胞转化为功能失调的泡沫细胞^[42]。有研究发现,在永久性大脑中动脉闭塞小鼠模型中7周后检测到含有脂滴的泡沫细胞,并且减少脂质累积的治疗策略,减弱了长期炎症反应和行为学的恢复^[43]。另有研究通

过单细胞测序分析技术发现,一种 CD11c⁺ 小胶质细胞从缺血后第 7~30 d 表现出高吞噬能力,髓鞘再生和脂类代谢相关基因,当选择性消耗这种小胶质细胞时减少了缺血性脑卒中后的脑白质修复^[44]。由此可见,在缺血性脑卒中后减少小胶质细胞内的脂质累积,促进小胶质细胞内脂质的利用,可能成为改善缺血性脑卒中预后的一种可行的治疗方式。

5 氨基酸代谢对缺血性脑卒中后小胶质细胞的影响

谷氨酰胺是潜在的代谢来源,在大脑中发现高水平的谷氨酰胺^[45]。缺血性脑卒中后由于大脑中小胶质细胞的葡萄糖通过糖酵解消耗迅速减少,小胶质细胞通过 mTOR 依赖性信号通路来消耗谷氨酰胺作为代替代谢燃料,产生 ATP,促进小胶质细胞吞噬白细胞的作用,减轻炎症^[46-47]。其中 ATP 可能是由谷氨酰胺被谷氨酰胺酶转化为谷氨酸和 α -酮戊二酸, α -酮戊二酸为三羧酸循环提供代谢物,促进 OXPHOS 过程而产生。

谷氨酸是大脑中重要的兴奋性神经递质。在缺血性脑卒中后由于小胶质细胞生成的 ATP 减少,钠-钾-ATP 酶功能障碍和谷氨酸转运蛋白-1 的功能下降或逆转使细胞外的谷氨酸过度积累^[48]。除谷氨酸转运蛋白-1 的作用外,氧化应激和炎症也使缺血脑组织中小胶质细胞释放谷氨酸,产生兴奋性毒性作用,造成缺血性脑损伤^[49]。兴奋毒性主要由 N-甲基-D-天冬氨酸和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙氨酸受体介导,被认为在缺血性脑卒中中起着重要的致病作用^[49]。除了直接的兴奋毒性,谷氨酸还能产生电活动波,通过半暗带传播并导致神经元死亡^[50]。有研究发现,敲除 miRNA-29a 基因使大脑中动脉栓塞小鼠模型中的谷氨酸蓄积增加,促进小胶质细胞向 M1 表型极化,加重脑损伤^[51]。

精氨酸是人体内非必要氨基酸,至少需要 5 种酶参与分解代谢包括精氨酸酶、一氧化氮合酶、精氨酸脱羧酶、精氨酸/甘氨酸脒基转移酶和精氨酸基转移酶^[52]。其中精氨酸酶 1 和诱导性一氧化氮合酶在缺血性脑卒中后分别有抗炎和促炎作用^[53]。有研究发现,在缺血性脑卒中后精氨酸通过抑制小胶质细胞中的缺氧诱导因子-1 α /乳酸脱氢酶信号通路,从而抑制炎症反应^[54]。另有研究发现,精氨酸作为尿素循环的一部分,能促进细胞增殖;在恶性肿瘤中当缺乏精氨酸时糖酵解减少,细胞增殖减少^[55]。由于缺血性脑卒中后小胶质细胞糖代谢主要特点是糖酵解增加,所以精氨酸介导的尿素循环和糖酵解之间可能存在着某种协同作用。

6 结束语

近年来中枢免疫细胞的免疫代谢是研究的热点,不同的能量代谢过程和代谢产物都间接或直接影响着炎症的结局。缺血性脑卒中后小胶质细胞作为炎症发生的“前哨站”,通过自身代谢的灵活性,适应着缺血缺氧后的新环境和调控炎症的发展。随着单细胞测序技术的广泛应用和发展,发现了具有各种功能的小胶质细胞。这些小胶质细胞的表型不再局限于以往传统的 M1/M2 表型单一的促炎和抗炎作用,还可以通过自身独特的能量代谢过程,影响着缺血性脑卒中的结

局。因此,通过单细胞测序技术更加细化和统一小胶质细胞表型的分类,通过调节代谢的关键节点和代谢物来调控炎症的发生、发展和结局,是治疗缺血性脑卒中可行的治疗方向。

参 考 文 献

- [1] DeLong JH, Ohashi SN, O'Connor KC, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5):625-648.
- [2] Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11:1756286418774254.
- [3] Thion MS, Ginhoux F, Garel S. Microglia and early brain development: an intimate journey[J]. *Science*, 2018, 362(6411):185-189.
- [4] Zhang LJ, Cao Y, Zhang X, et al. The origin and repopulation of microglia[J]. *Dev Neurobiol*, 2022, 82(1):112-124.
- [5] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):142.
- [6] Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: immune and non-immune functions[J]. *Immunity*, 2021, 54(10):2194-2208.
- [7] Amor S, McNamara NB, Gerrits E, et al. White matter microglia heterogeneity in the CNS[J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(2):125-141.
- [8] Hahn O, Foltz AG, Atkins M, et al. Atlas of the aging mouse brain reveals white matter as vulnerable foci[J]. *Cell*, 2023, 186(19):4117-4133. e22.
- [9] Li XY, Li YX, Jin YX, et al. Transcriptional and epigenetic decoding of the microglial aging process[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(10):1288-1311.
- [10] Anttila JE, Whitaker KW, Wires ES, et al. Role of microglia in ischemic focal stroke and recovery: focus on toll-like receptors[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt A):3-14.
- [11] Xu SB, Lu JA, Shao AW, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:294.
- [12] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):14.
- [13] Leyh J, Paeschke S, Mages B, et al. Classification of microglial morphological phenotypes using machine learning[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021:701673.
- [14] Dong R, Huang R, Wang J, et al. Effects of microglial activation and polarization on brain injury after stroke[J]. *Front Neurol*, 2021:620948.
- [15] He MF, Dong HQ, Huang YH, et al. Astrocyte-derived CCL2 is associated with M1 activation and recruitment of cultured microglial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3):859-870.
- [16] Wang Y, Leak RK, Cao G. Microglia-mediated neuroinflammation and neuroplasticity after stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022:980722.
- [17] Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: a field at its crossroads[J]. *Neuron*, 2022, 110(21):3458-3483.
- [18] Zheng K, Lin LM, Jiang W, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape in ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1):56-73.

- [19] Zhang YM, Guo YL, Li RQ, et al. Novel CH25H + and OASL + microglia subclusters play distinct roles in cerebral ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 115.
- [20] Beuker C, Schafflick D, Strecker JK, et al. Stroke induces disease-specific myeloid cells in the brain parenchyma and pia[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 945.
- [21] Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(8): 987-991.
- [22] Peruzzotti-Jametti L, Willis CM, Hamel R, et al. Metabolic control of smoldering neuroinflammation[J]. *Front Immunol*, 2021; 705920.
- [23] Wang LX, Pavlou S, Du X, et al. Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 2.
- [24] Holland R, McIntosh AL, Finucane OM, et al. Inflammatory microglia are glycolytic and Iron retentive and typify the microglia in APP/PS1 mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 183-196.
- [25] Li Y, Lu BZ, Sheng LX, et al. Hexokinase 2-dependent hyperglycolysis driving microglial activation contributes to ischemic brain injury[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(2): 186-200.
- [26] Gimeno-Bayón J, López-López A, Rodríguez MJ, et al. Glucose pathways adaptation supports acquisition of activated microglia phenotype[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(6): 723-731.
- [27] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [28] O'Neill LA, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(1): 15-23.
- [29] Liu PS, Ho PC. Mitochondria: a master regulator in macrophage and T cell immunity[J]. *Mitochondrion*, 2018, 41: 45-50.
- [30] Paolicelli RC, Angiari S. Microglia immunometabolism: from metabolic disorders to single cell metabolism[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 129-137.
- [31] Yang CJ, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.
- [32] He Y, Luo Y, Zhang D, et al. PGK1-mediated cancer progression and drug resistance[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(11): 2280-2302.
- [33] Cao W, Feng ZZ, Zhu DY, et al. The role of PGK1 in promoting ischemia/reperfusion injury-induced microglial M1 polarization and inflammation by regulating glycolysis[J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(2): 301-311.
- [34] Zhang JZ, Han J, Zou J, et al. Gualou guizhi decoction improves glucose metabolism and alleviates microglia-associated inflammation after cerebral ischemia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9438250.
- [35] Ghosh S, Castillo E, Frias ES, et al. Bioenergetic regulation of microglia[J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1200-1212.
- [36] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [37] O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-565.
- [38] Bosch M, Parton RG, Pol A. Lipid droplets, bioenergetic fluxes, and metabolic flexibility[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 108: 33-46.
- [39] Arbaizar-Rovirosa M, Pedragosa J, Lozano JJ, et al. Aged lipid-laden microglia display impaired responses to stroke[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): e17175.
- [40] Cui WQ, Sathyanarayan A, Lopresti M, et al. Lipophagy-derived fatty acids undergo extracellular efflux via lysosomal exocytosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(3): 690-705.
- [41] Chausse B, Kakimoto PA, Kann O. Microglia and lipids: how metabolism controls brain innate immunity[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 112: 137-144.
- [42] Beccari S, Sierra-Torre V, Valero J, et al. Microglial phagocytosis dysfunction in stroke is driven by energy depletion and induction of autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1952-1981.
- [43] Becktel DA, Zbesko JC, Frye JB, et al. Repeated administration of 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP β CD) attenuates the chronic inflammatory response to experimental stroke[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(2): 325-348.
- [44] Jia JQ, Zheng LL, Ye L, et al. CD11c + microglia promote white matter repair after ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 156.
- [45] Ramadan S, Lin A, Stanwell P. Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain[J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(12): 1630-1646.
- [46] Bernier LP, York EM, Kamyabi A, et al. Microglial metabolic flexibility supports immune surveillance of the brain parenchyma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1559.
- [47] Li L, Cheng SQ, Sun YQ, et al. Resolvin D1 reprograms energy metabolism to promote microglia to phagocytize neutrophils after ischemic stroke[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112617.
- [48] Li LL, Ke XY, Jiang C, et al. Na⁺, K⁺-ATPase participates in the protective mechanism of rat cerebral ischemia-reperfusion through the interaction with glutamate transporter-1[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(5): 870-881.
- [49] Choi DW. Excitotoxicity: still hammering the ischemic brain in 2020[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 579953.
- [50] Planas AM. Role of microglia in stroke[J]. *Glia*, 2024, 72(6): 1016-1053.
- [51] Zhao FF, Zhao HP, Fan JF, et al. MiR-29a knockout aggravates neurological damage by pre-polarizing M1 microglia in experimental rat models of acute stroke[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 642079.
- [52] Ma C, Hunt JB, Selenica MB, et al. Arginase 1 insufficiency precipitates amyloid- β deposition and hastens behavioral impairment in a mouse model of amyloidosis[J]. *Front Immunol*, 2021: 582998.
- [53] Zhong Y, Gu LJ, Ye YZ, et al. JAK2/STAT3 axis intermediates microglia/macrophage polarization during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2022, 496: 119-128.
- [54] Chen SF, Pan MX, Tang JC, et al. Arginine is neuroprotective through suppressing HIF-1 α /LDHA-mediated inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 63.
- [55] Kremer JC, Prudner BC, Lange SES, et al. Arginine deprivation inhibits the warburg effect and upregulates glutamine anaplerosis and serine biosynthesis in ASS1-Deficient cancers[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(4): 991-1004.